



TITLE:

Identification of DNA cleavage- and recombination-specific hnRNP co-factors for activation-induced cytidine deaminase(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Hu, Wenjun

CITATION:

Hu, Wenjun. Identification of DNA cleavage- and recombination-specific hnRNP co-factors for activation-induced cytidine deaminase. 京都大学, 2015, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2015-07-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19228>

RIGHT:

許諾条件により本文は2015-09-30に公開

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	胡 文君（Hu Wenjun）
論文題目	Identification of DNA cleavage- and recombination-specific hnRNP co-factors for activation-induced cytidine deaminase (RNA 結合タンパク質 hnRNP K と hnRNP L が AID による DNA 切断と遺伝子組換えに必須の共役因子である)		
(論文内容の要旨)			
Activation-induced cytidine deaminase (AID) is essential for antibody class switch recombination (CSR) and somatic hypermutation (SHM). AID originally was postulated to function as an RNA editing enzyme, based on its strong homology with apolipoprotein B mRNA-editing enzyme, catalytic polypeptide 1 (APOBEC1), the enzyme that edits apolipoprotein B-100 mRNA in the presence of the APOBEC cofactor APOBEC1 complementation factor/APOBEC complementation factor (A1CF/ACF). Because A1CF is structurally similar to heterogeneous nuclear ribonucleoproteins (hnRNPs), we investigated the involvement of several well-known hnRNPs in AID function by using siRNA knockdown and clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR)/CRISPR-associated protein 9-mediated disruption. We found that hnRNP K deficiency inhibited DNA cleavage and thereby induced both CSR and SHM, whereas hnRNP L deficiency inhibited only CSR and somewhat enhanced SHM. Interestingly, both hnRNPs exhibited RNA-dependent interactions with AID, and mutant forms of these proteins containing deletions in the RNA-recognition motif failed to rescue CSR. Thus, our study suggests that hnRNP K and hnRNP L may serve as A1CF-like cofactors in AID-mediated CSR and SHM.			

<p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>Activation-induced cytidine deaminase (AID) は免疫グロブリン遺伝子のクラススイッチ組換え (CSR) と体細胞突然変異 (SHM) の必須分子である。AIDの発見時には apolipoprotein B mRNA-editing enzyme, catalytic polypeptide 1 (APOBEC1) との高い相同性からRNA編集酵素と予想された。APOBEC1はAPOBEC1 complementation factor/APOBEC complementation factor (A1CF/ACF) と複合体を形成し、apolipoprotein B-100 mRNAを編集する。A1CFはhnRNPファミリーと構造的に近いため、申請者らはhnRNPファミリータンパク質のノックダウンやCRISPR/CAS9によるノックアウトが、AIDの機能に与える影響を検討した。その結果、hnRNP Kの欠失によりDNA切断が阻害され、続くCSRとSHMも阻害された。また、hnRNP Lの減少はCSRを阻害したもののSHMには影響は無かった。興味深いことにどちらのhnRNP因子もAIDとRNA依存的に相互作用し、複合体を形成しているものと考えられた。また、RNA結合ドメインを欠いたhnRNP KやLは、ノックダウンやノックアウトによる欠失／減少を代替し得無かった。以上の結果により、hnRNP KとhnRNP Lは、各々DNA切断とDNA修復に特異的なA1CF様のAIDの共役因子であると考えられる。</p> <p>以上の研究は抗体多様性機構の解明に貢献し免疫学・遺伝学双方の発展に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 27 年 6 月 26 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>

要旨公開可能日： 年 月 日 以降